基于药物亲和反应的靶点稳定性技术的左旋龙脑调控铁死亡与泛凋亡保护急性肺损伤研究进展

朱常虹[1]，王梦月[1]，吴雪华[1]，吴志伟[1]，钟　可[1, 2, 3*]，庞玉新[1, 3*]

1. 贵州中医药大学药学院，贵州 贵阳　550025
2. 贵州省道地药材种质创新与资源高效利用全省重点实验室，贵州 贵阳　550025
3. 贵州中医药大学 艾纳香研究中心，贵州 贵阳　550025

摘　要：急性肺损伤（acute lung injury，ALI）是临床上常见的呼吸危重病症，其以弥漫性肺泡-毛细血管膜损伤、肺水肿和顽固性低氧血症为主要的病理特征。严重时可进一步发展成急性呼吸窘迫综合征，死亡率将高达 30%～40%。左旋龙脑是贵州道地苗药艾纳香的核心活性成分，具有“归肺经”的中医理论定位和确切的抗炎药理活性。铁死亡和泛凋亡（PANoptosis）作为 ALI 领域的 2 大前沿的细胞死亡机制，为阐释左旋龙脑的肺保护机制提供了不同的视角。药物亲和反应的靶点稳定性（drug affinity responsive target stability，DARTS）技术是一种无需化学修饰即可筛选药物直接结合靶蛋白的前沿研究方法，尤其适用于天然产物的靶点发现。从左旋龙脑的药理基础、铁死亡与 PANoptosis 在 ALI 中的调控机制、DARTS 技术的原理与应用及天然产物靶向铁死亡/PANoptosis 保护 ALI 的研究进展等方面来进行系统综述，系统总结了天然产物通过调控铁死亡和 PANoptosis 保护 ALI 的代表性研究成果，深入分析了 DARTS 技术在天然产物靶点发现中具有的独特优势，并展望基于 DARTS 技术发现左旋龙脑靶点并阐明其调控新型细胞死亡方式机制的可行性与前景，为左旋龙脑的深度开发和 ALI 治疗新策略的建立提供理论依据。

关键词：左旋龙脑；急性肺损伤；铁死亡；泛凋亡；药物亲和反应的靶点稳定性；靶点发现

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)21 - 8746 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.21.029

Research progress on *L*-borneol regulating ferroptosis and PANoptosis to protect against acute lung injury based on DARTS technology

ZHU Changhong[1], WANG Mengyue[1], WU Xuehua[1], WU Zhiwei[1], ZHONG Ke[1, 2, 3], PANG Yuxin[1, 3]

1. School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China
2. Guizhou Provincial Key Laboratory of Germplasm Innovation and Efficient Utilization of Genuine Medicinal Materials, Guiyang 550025, China
3. Blumea balsamifera Research Center, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Abstract: Acute lung injury (ALI) is a common clinical respiratory critical illness, which is characterized by diffuse alveolar-capillary membrane injury, pulmonary edema and refractory hypoxemia. In severe cases, it can further develop into acute respiratory distress syndrome (ARDS), and the mortality rate will be as high as 30% to 40%. *L*-Borneol is the core active ingredient of Guizhou Miao medicine *Blumea balsamifera*, which has the theoretical positioning of traditional Chinese medicine lung meridian tropism and the exact anti-inflammatory pharmacological activity. Ferroptosis and PANoptosis, as the two leading cell death mechanisms in the field of ALI, provide different perspectives for explaining the lung protection mechanism of *L*-borneol. Drug affinity responsive target stability (DARTS) technology is a frontier research method for screening direct drug-binding target proteins target proteins without

收稿日期：2026-05-14

基金项目：贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究专项课题（QZYY-2025-092）；国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目（zyyzdxk-2023186）；贵州省科技计划项目（黔科合平台 ZSYS [2025] 016）；贵州省农业农村厅 2025 优势特色产业集群项目（411000225）；贵州中医药大学研究生教育创新计划项目（YCXKYS2026046，YCXKYS205036）

作者简介：朱常虹，硕士研究生，研究方向为中药民族药开发。E-mail: 2802925592@qq.com

***通信作者：**钟　可，博士，副教授，从事中药质量评价研究。E-mail: lionzhongke@163.com

庞玉新，博士，教授，从事中药民族药开发研究。E-mail: pyxmarx@126.com

chemical modification, especially suitable for target discovery of natural products. In this paper, the pharmacological basis of *L*-borneol, the regulatory mechanism of ferroptosis and PANoptosis in ALI, the principle and application of DARTS technology, and the research progress of natural products targeting ferroptosis/PANoptosis to protect ALI are systematically reviewed. The representative research results of natural products protecting ALI by regulating ferroptosis and PANoptosis are systematically summarized, and the unique advantages of DARTS technology in the discovery of natural product targets are deeply analyzed. The feasibility and prospect of discovering the target of *L*-borneol based on DARTS technology and elucidating its mechanism of regulating new cell death modes are expected, to provide theoretical basis for the in-depth development of *L*-borneol and the establishment of new strategies for ALI treatment.

Key words: *L*-borneol; acute lung injury; ferroptosis; PANoptosis; target stability of drug affinity reaction; target discovery

急性肺损伤（acute lung injury，ALI）是由严重感染、创伤、休克、吸入有害气体等多种直接或间接因素诱发的呼吸系统急危重症，以弥漫性肺泡-毛细血管膜损伤、肺水肿和顽固性低氧血症为主要病理特征。ALI 病情进展迅速，严重时可发展为急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS），临床死亡率高达 30%～40%[1]。全球范围内，ARDS 患者占重症监护病房（intensive care unit，ICU）总住院患者的 10.4%，我国 ARDS 占 ICU 住院患者比例高达 27.1%，中度和重度 ARDS 死亡率分别达 40.4%和 56.2%[2]。目前 ALI 的临床治疗以肺保护性机械通气等支持性疗法为主，糖皮质激素等药物治疗虽在临床上有所应用，但其显著的不良反应和有限的预后改善效果限制了广泛使用。因此，开发安全有效、能从根源上调控肺部炎症与细胞死亡的新型治疗药物，是呼吸危重症领域亟待解决的重大课题。

近年来，中药及其活性成分因具有多靶点、多通路调控炎症与细胞死亡、不良反应相对较小的优势，在 ALI 治疗领域展现出独特的开发潜力[3]。大量天然产物如黄酮类、生物碱类、多酚类等已被报道对 ALI 具有保护作用[4]。左旋龙脑是从贵州道地苗药艾纳香中经水蒸气蒸馏提取并重结晶而得的天然冰片核心成分，《中国药典》2025 年版规定艾片中左旋龙脑质量分数不低于 85%。其性味辛、苦，微寒，归心、脾、肺经，具有开窍醒神、清热止痛之功效。左旋龙脑归肺经的记载，为将其用于肺系疾病的治疗提供了直接的中医理论依据。

现代药理研究已为左旋龙脑的肺保护效应提供了明确的实验证据，但其作用机制研究多停留在信号通路层面，直接分子靶点尚不明确。同时，铁死亡和泛凋亡（PANoptosis）作为 ALI 领域 2 大前沿的细胞死亡机制，正为阐释天然产物的肺保护机制提供新的视角。药物亲和反应的靶点稳定性（drug affinity responsive target stability，DARTS）技术作为一种无需化学修饰即可筛选药物直接结合靶蛋白的前沿方法，为填补左旋龙脑靶点认知的空白提供了理想工具。本文围绕左旋龙脑具有确切的肺保护活性→其直接分子靶点不明确→铁死亡和 PANoptosis 是 ALI 的前沿机制→DARTS 技术为靶点发现提供了理想工具，系统梳理左旋龙脑保护 ALI 的药理基础、铁死亡与 PANoptosis 的调控机制及 DARTS 技术的应用进展，并在此基础上探讨基于 DARTS 技术发现左旋龙脑靶点及其调控新型细胞死亡方式的可行性与前景。

铁死亡是一种铁依赖性的、以脂质过氧化为核心特征的调节性细胞死亡方式[5]，近年研究发现其在 ALI 等呼吸系统疾病的发病机制中发挥关键作用[6]。已有综述系统梳理了铁死亡通路的调控机制，并对已发现的中药及其活性成分调节铁死亡的研究进展进行了归纳，指出铁死亡与肿瘤、神经系统疾病、缺血再灌注损伤等疾病的发生发展密切相关[7]，为本文探讨左旋龙脑通过调控铁死亡保护 ALI 提供了前期范式参考。PANoptosis 是近年新提出的一种整合性程序性细胞死亡方式，同时具备细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡的特征，由 *Z*-DNA 结合蛋白 1（*Z*-DNA binding protein 1，ZBP1）、受体相互作用蛋白激酶 3（receptor-interacting protein kinase 3，RIPK3）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8（cystein-asparate protease-8，Caspase-8）、消皮素 D（gasdermin D，GSDMD）等核心分子协同调控[8-10]。已有研究表明，ALI 的发生发展与 PANoptosis 密切相关[11-13]。

DARTS 是一种无需对药物进行化学修饰即可筛选其直接结合靶蛋白的前沿技术，特别适用于天然产物这类结构复杂、难以进行化学修饰的分子，已成功用于多种天然产物的靶点发现[14-16]。目前，铁死亡和 PANoptosis 已被认为是 ALI/ ARDS 的潜在治疗靶点。然而，左旋龙脑是否通过调控铁死亡

和/或 PANoptosis 来发挥肺保护作用，其直接分子靶点又是什么，这些问题尚无明确答案。DARTS 技术为回答上述科学问题提供了有力的工具。本文拟从左旋龙脑的药理基础、铁死亡与 PANoptosis 在 ALI 中的调控机制、天然产物靶向铁死亡/PANoptosis 保护 ALI 的研究进展及 DARTS 技术的原理与应用等方面进行综述，并展望该领域的研究前景。

1 ALI 的发病机制与治疗现状

1.1 炎症反应与免疫调控

ALI 的核心病理机制是失控的炎症反应。病原相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）如脂多糖能够有效刺激先天免疫细胞释放大量炎症因子，作为 ALI 启动的主要触发因素，并在整个病理生理进程中维持持续的诱导作用[3]。这一炎症级联反应不仅加剧局部肺部炎症，还引发一系列病理改变，包括炎症细胞浸润、组织水肿和细胞死亡。多种信号通路参与调控 ALI 的炎症反应，其中核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）信号通路是最为核心的调控枢纽。张泽鑫等[2]系统阐述了 NF-κB 信号通路在 ALI 发生发展中的关键驱动作用及中药活性成分通过该通路干预 ALI 的研究进展，指出 IκB 激酶（IκB kinase，IKK）/核因子 κB 抑制蛋白 α（NF-κB inhibitor α，IκBα）/NF-κB 信号级联的激活是这一过程的核心环节。Chi 等[17]进一步鉴定了植物化学成分通过抑制 NF-κB、p38 MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun *N*-terminal kinase，JNK）信号通路减轻肺损伤中炎症反应的具体生物靶点，证实植物化学成分可通过这些靶点显著降低肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）和 IL-1β 水平。

NOD 样受体热蛋白结构域 3（NOD like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体在 ALI 的先天免疫应答中也发挥重要作用。Liu 等[18]系统总结了 NLRP3 炎症小体在 ALI 中的作用及中医药和天然产物干预的研究证据，表明 NLRP3 炎症小体可被多种刺激物激活，促进 Caspase-1 活化，介导 IL-1β 和 IL-18 的成熟与分泌，最终诱发过度炎症反应和组织损伤。此外，Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）/NF-κB 信号轴作为肺损伤中的关键通路，也是天然产物调控的重要靶点[19]。

1.2 细胞死亡在 ALI 中的作用

除经典的炎症反应外，多种程序性细胞死亡方式在 ALI 的发病机制中扮演着日益重要的角色。在 ALI 的病理进程中，肺泡上皮细胞、血管内皮细胞和浸润的免疫细胞均可通过不同的死亡方式损伤肺泡-毛细血管屏障，进一步加剧肺水肿和炎症。其中，NLRP3/Caspase-1/GSDMD 驱动的细胞焦亡、B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）/Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）/Caspase-3 依赖的凋亡及 ZBP1/混合谱系激酶结构域样蛋白（mixed lineage kinase domain-like protein，MLKL）/RIPK1 诱导的坏死性凋亡，构成了 ALI 中细胞死亡的主要形式[8-10]。

值得注意的是，近年研究发现，上述 3 种经典细胞死亡方式在 ALI 的病理进程中并非完全独立运行，它们之间存在着复杂的交互调控网络，这种整合性的细胞死亡模式——PANoptosis 逐步成为 ALI 研究的前沿热点[11-13]。同时，脂质过氧化驱动的铁死亡也被证实在 ALI 中发挥关键作用[6]。上述 2 类新型细胞死亡方式的发现，为从细胞死亡调控角度理解 ALI 的病理机制提供了新的视角，也为中药活性成分的肺保护机制研究开辟了新的方向。本文将重点对这 2 种新型细胞死亡方式进行阐述。

1.3 当前治疗策略及其局限性

尽管对 ALI 发病机制的认识不断深入，但有效治疗策略的开发仍然滞后。目前 ALI 的临床管理主要依赖于肺保护性通气、限制性液体管理和支持治疗[3]。Wang 等[3]从中医药角度全面分析了 ALI 的发病机制，指出免疫炎症反应、肺泡-毛细血管屏障破坏、间充质干细胞细胞器损伤、代谢失调、铁死亡及肠道菌群改变等环节共同参与了 ALI 的发生发展。然而，现有药物治疗仍然以糖皮质激素为主，尽管存在一定疗效，但免疫抑制、高血糖等严重不良反应始终是绕不开的局限。在这种背景下，针对特定细胞死亡通路的干预策略缺口仍然广阔，这也为中药及其活性成分在 ALI 治疗领域的介入提供了研究。

2 左旋龙脑的药理基础与 ALI 保护作用

2.1 中医理论基础

左旋龙脑是从贵州道地苗药艾纳香的叶片经水蒸气蒸馏提取并重结晶而得的天然冰片核心成分，化学式为 $C_{10}H_{18}O$，相对分子质量为 154.25，属于双环单萜类化合物。《中国药典》2025 年版规

定艾片中左旋龙脑质量分数不低于 85%，明确记载其性味辛、苦，微寒，归心、脾、肺经，具有开窍醒神、清热止痛之功效。其归肺经的理论定位，为将左旋龙脑用于肺系疾病的治疗提供了直接的中医理论依据。在传统医学中，冰片广泛用于预防和治疗心脑血管疾病，冰片及其对映体右旋龙脑在 γ-氨基丁酸 A 型受体上具有高效的正向调节作用[20]。

2.2 ALI 保护作用的药理基础

近年来，现代药理学研究已经逐步描绘出左旋龙脑/冰片多维度、多靶点的复杂药理图景。Hu 等[21]对冰片的药理活性进行了系统梳理。发现冰片除具备抗炎、镇痛和抗氧化等经典天然产物活性外，还具有高效穿透各种生物屏障，并促进其他药物分子的递送。这一点对于肺部给药而言，意义不言自明。在分子机制层面，现有证据表明，冰片不仅可以通过 NF-κB 信号通路来抑制 P-糖蛋白的功能，还能通过阻断 IκBα-NF-κB 和转位信号通路来对抗脑缺血损伤[1,3]。提示冰片的生物学效应是多途径协同的，而不仅仅局限于单个靶点。

在抗炎方面，Zhong 等[1]研究表明冰片能够抑制脂多糖诱导的 ALI 中的炎症反应，其机制涉及抑制 NF-κB 和 MAPKs 信号通路，因此被认为是 ALI 治疗有前景的预防性药物。具体而言，冰片通过抑制 NF-κB 信号通路，下调 TNF-α、IL-6、IL-1β 等炎症因子的水平，阻断 IκBα 的磷酸化和降解，从而抑制 NF-κB 的核转位，最终减轻肺部炎症反应。此外，冰片还抑制 p38、JNK 和细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）等 MAPK 家族成员的磷酸化，协同发挥抗炎效应[1,3]。这是左旋龙脑保护 ALI 最直接、最系统的药效学证据。

Zhang 等[22]报道了依达拉奉与冰片的复方制剂（compound edaravone）在脂多糖诱导的 ALI 小鼠模型中的保护效应。该复方已进入临床 III 期试验用于治疗缺血性脑卒中。研究发现 compound edaravone 能显著减轻脂多糖诱导的肺部病理学异常、多形核白细胞浸润和外渗，抑制 TNF-α 和 IL-6 的升高及 NF-κB 活化和环氧合酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）表达，且其保护效应优于依达拉奉单用，提示冰片可能作为佐剂增强其他药物的治疗效果。

此外，冰片的抗氧化活性也为其肺保护作用提供了一定的补充机制。右旋龙脑可通过核受体共激活因子 4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4）介导的铁蛋白自噬诱导铁死亡并调节细胞内 Fe^{3+} 转运，从而增强顺铂在非小细胞肺癌细胞中的化疗敏感性[20]。这一发现直接将龙脑类化合物与铁死亡调控这一前沿方向联系起来，提示左旋龙脑可能也具备调控铁死亡的分子能力，但这一推测尚需直接的实验证据支持，同时也为本文的核心假设提供了分子层面的间接证据。

2.3 安全性

安全性是药物开发的前提。Api 等[23]基于人体健康终点的日用香料研究所标准对左旋龙脑进行了系统的毒理学评价。ig 左旋龙脑于小鼠的半数致死量为 3 720 mg/kg，而有效治疗剂量仅为 50～200 mg/kg，安全窗口大于 18 倍，表明左旋龙脑具有良好的体内安全性。这一安全性窗口远优于大多数非甾体抗炎药物和甾体类抗炎药物，为左旋龙脑的临床转化提供了重要支撑。

3 铁死亡在 ALI 中的调控机制与研究

3.1 铁死亡的分子机制

铁死亡是 2012 年由 Dixon 等[5]首次命名的一种铁依赖性的、以脂质过氧化为核心特征的调节性细胞死亡方式。与凋亡、坏死和自噬不同，铁死亡具有独特的形态学和生物化学特征：线粒体萎缩、膜密度增高、嵴减少或消失，及脂质活性氧的大量积累。Jiang 等[24]系统总结了铁死亡的分子机制、生物学功能及其在疾病中的作用。

在分子机制层面，铁死亡受多条信号通路的精密调控。其中最为核心的是谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）轴：GPX4 利用谷胱甘肽作为辅因子，将有毒的脂质过氧化物还原为无毒脂质，从而阻止铁死亡的发生[6,25]。当谷胱甘肽耗竭或 GPX4 表达下调时，脂质过氧化物大量积累，最终导致膜结构的不可逆损伤和细胞死亡。此外，p53/溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）/GPX4 信号轴、铁死亡抑制蛋白 1（ferroptosis suppressor protein 1，FSP1）-辅酶 Q10-还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸通路及铁代谢相关蛋白酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（acyl-CoA synthetase long chain family member 4，ACSL4）、SLC7A11/xCT 等也参与铁死亡的精密调控[24,26-27]。核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）/GPX4 信号通路被认为是调控铁死亡的关键抗氧化轴，多个天然产物

已被报道通过激活该通路抑制铁死亡[28-30]。铁代谢紊乱可导致 Fe^{2+}过度积累，通过 Fenton 反应产生大量羟基自由基，驱动脂质过氧化的链式反应[5]。

3.2 铁死亡在 ALI 发病中的作用

随着研究的不断深入，铁死亡在 ALI 病理框架中的地位正在变得越来越清晰。Chen 等[6]对中药天然产物调控铁死亡以干预呼吸系统疾病的最新进展进行了系统梳理。发现铁死亡在 ALI、哮喘、肺纤维化等呼吸系统疾病中的关键角色，为后续深入研究这一方向提供了很有价值的参考坐标。在脂多糖诱导的 ALI 模型中，病理过程已经比较明确：脂多糖营造的炎性微环境会促使铁蛋白重链的表达下调，导致细胞内游离 Fe^{2+}大量释放；同时，谷胱甘肽的储备被迅速耗竭，GPX4 的活性随之大幅下降，这一连串事件最终触发了肺泡上皮细胞的铁死亡级联[25,31]。值得注意的是，铁死亡一旦启动，其本身释放的脂质过氧化物会进一步加剧氧化应激和炎症反应，反过来又会扰乱细胞内的铁稳态，再次促进铁死亡的发生。这种“铁死亡→炎症→铁死亡”的正反馈环路一旦形成，单靠机体自身的调控机制已经很难将其中断[26-27]。

近年来，多个研究通过转录组学和生物信息学方法系统鉴定了不同病因 ALI 中与铁死亡相关的共同重要基因，为深入理解 ALI 中铁死亡的调控网络提供了新线索[32]。环境因素同样可通过铁死亡途径参与肺部疾病进程，如 $PM_{2.5}$暴露被证实能通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 轴加重博来霉素诱导的小鼠特发性肺纤维化铁死亡[27]。Wu 等[26]从分子和代谢 2 个层面系统绘制了铁死亡在呼吸系统疾病中的全景式调控图谱，总结了该领域潜在的药理学干预靶点。

3.3 铁死亡作为 ALI 治疗靶点的前景

鉴于铁死亡在 ALI 中的核心作用，靶向铁死亡通路已成为 ALI 治疗的前沿策略。多项研究表明，通过抑制铁死亡可显著减轻多种因素诱导的 ALI[25,28-29]。铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 及铁螯合剂去铁胺均已在 ALI 动物模型中展现出保护效果。综上，铁死亡在 ALI 发病机制中发挥着关键的致病作用，天然产物通过多种机制调控铁死亡已成为该领域的研究热点。本文将在此基础上，进一步阐述 ALI 领域的另一前沿机制——PANoptosis，并系统分析天然产物靶向铁死亡与 PANoptosis 保护 ALI 的研究进展，为探讨左旋龙脑的肺保护机制提供研究基础。

4 PANoptosis：ALI 领域的最前沿细胞死亡机制

4.1 PANoptosis 的分子特征

PANoptosis 是近年来才被明确定义的一种整合性程序性细胞死亡方式，其核心特征是在同一细胞中同时激活焦亡、凋亡和坏死性凋亡 3 条死亡执行通路，而非 3 种死亡方式在不同细胞群体中的独立发生或简单叠加。该概念的严格判定标准为在同一实验体系中，需同时检测到焦亡标志物（GSDMD-N 和 cleaved Caspase-1）、凋亡标志物（cleaved Caspase-8/3）和坏死性凋亡标志物（p-MLKL 和 RIPK3）的活化，且三者的活化均可被 ZBP1 的敲除或 PANoptosome 组装的抑制所阻断[8-10]。

在组装机制层面，特定的传感蛋白（ZBP1 便是其中的典型代表）是 PANoptosome 组装的核心启动蛋白，它能识别胞质中的 *Z*-DNA/RNA，进而招募 RIPK1 和含 TIR 结构域的适配体诱导干扰素-β（TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β，TRIF）形成 ZBP1-RIPK1-TRIF 复合体，作为 PANoptosome 的分子平台，在同一时间节点上同步调动下游 3 条执行通路[36]：（1）焦亡支路：通过 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号轴，Caspase-1 剪切 GSDMD 产生 GSDMD-N 端片段，在细胞膜上打孔导致细胞肿胀破裂[8-9]；（2）凋亡支路：通过 Caspase-8/3 信号轴，Caspase-8 剪切并激活 Caspase-3 发挥凋亡执行功能[10]；（3）坏死性凋亡支路：通过 RIPK3/MLKL 信号轴，RIPK3 磷酸化 MLKL，导致膜孔形成和细胞内容物释放[8,10]。激活的 PANoptosis 通路导致 DAMPs 的释放，进一步放大炎症级联反应并招募免疫细胞，建立了从细胞死亡到炎症放大的恶性循环[33,37]。

在文献支撑与机制验证方面，Chen 等[33]综述了对 PANoptosis 在肺部疾病中的作用及其与 NF-κB 信号通路的交互作用。在此基础之上，Man 等[34]将 PANoptosis 置于先天免疫感知的框架中，系统阐述了模式识别受体与 PANoptosome 传感器如何协同识别 PAMPs 和 DAMPs，从而驱动 PANoptosis 的组装与执行。在实验验证层面，Karki 等[35]首次在体内确证了 ZBP1 介导的 PANoptosis——干扰素可诱导 ZBP1 驱动巨噬细胞及小鼠肺组织中焦亡、凋亡和坏死性凋亡的同时激活，而遗传敲除 ZBP1 或其 Zα 结构域可显著抑制 β-冠状病毒感染后小鼠的炎症性细胞死亡和致死性。这一发现确立了 ZBP1-PANoptosis 轴在炎症性疾病中的关键地位，也为探

讨左旋龙脑是否可能通过调控 ZBP1 介导的 PANoptosis 保护 ALI 提供了直接的机制参考。

4.2 PANoptosis 在 ALI 中的关键作用

近年来的开创性研究揭示了 PANoptosis 在 ALI 发生发展中的核心地位。Jin 等[10]首次发现在脓毒症诱导的 ALI 中，Delta 样配体 4 中性粒细胞通过激活 Notch1 信号通路，上调肺血管内皮细胞中 ZBP1 的表达，触发内皮细胞 PANoptosis——表现为 cleaved GSDMD、cleaved Caspase-3 和 p-MLKL 等 PANoptosis 标志物的全面上调，导致肺泡-毛细血管屏障功能严重受损。Wang 等[9]揭示乳酸可通过单羧酸转运蛋白 1 转运进入巨噬细胞，降低 ZBP1 的表达并抑制其与 RIPK1 和 TRIF 的互作，同时增强 ZBP1 的乳酰化修饰，从而通过减弱巨噬细胞中 ZBP1 介导的 PANoptosis 来保护脂多糖诱导的 ALI。

此外，含笑内酯衍生物 ACT001 可通过 Janus 激酶 2（Janus kinase 2，JAK2）/信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）通路下调 PANoptosis 发挥肺保护效应，而山柰酚衍生物 KAE 则被证实通过靶向胞质 DNA-环状 GMP-AMP 合酶（cyclic GMP-AMP synthase，cGAS）-干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）轴来抑制 PANoptosis，进而抑制脂多糖诱导的肺损伤[13]。从内皮细胞到巨噬细胞，从 Notch1 到 JAK2/STAT3 再到 cGAS-STING，这一系列发现共同搭建起了 PANoptosis 作为 ALI 治疗新靶点的坚实证据体系。

4.3 当前 PANoptosis 研究的争议与技术瓶颈

PANoptosis 在 ALI 中的重要性虽已初步确立，但由此产生的争议和技术瓶颈同样不容回避。（1）靶点选择的抉择：当前干预策略多集中在 ZBP1 等上游分子或 GSDMD、GSDME、MLKL 等关键执行蛋白，但 ZBP1 在动物模型中对病毒感染免疫的全局性贡献意味着全身敲除可能带来不可忽视的免疫不良反应，从而给临床转化的靶点选择带来了两难处境[38]。（2）缺乏标准化的检测共识：PANoptosis 的鉴定高度依赖 Western blotting 同时检测多条通路的标志物。为确保 PANoptosis 判定的严谨性，建议在后续研究中遵循以下原则：①同时检测焦亡（GSDMD-N、cleaved Caspase-1）、凋亡（cleaved Caspase-8/3）和坏死性凋亡（p-MLKL、RIPK3）3 组标志物；②所有标志物均需在同一细胞裂解液样本中检测，以证明三者在同一细胞群体中同时激活；③应设置 ZBP1 敲除或 PANoptosome 抑制剂处理组，以验证上述标志物的活化确实依赖于 PANoptosis 通路。上述原则构成了 PANoptosis 判定的理想标准，然而，各实验室之间的抗体批次、电泳条件等方面存在较大变数，统一的检测标准和阳性质控体系迟迟未能建立，结果的可比性因此大打折扣。（3）PANoptosis 与铁死亡在 ALI 中的交互调控谜题至今尚未解开——二者究竟在同一细胞中共存、并行，还是在不同阶段博弈。因果链条依然是悬而未决的谜题。

5 天然产物靶向铁死亡/PANoptosis 保护 ALI 的研究

5.1 通过抑制铁死亡保护 ALI

天然产物靶向铁死亡保护 ALI 的研究在近几年取得了显著进展。Chen 等[6]从治疗潜力和分子机制 2 个维度勾勒出了中医药天然产物调控铁死亡这一研究领域的基本轮廓。

Zhou 等[25]采用网络药理学联合 RNA-seq 转录组分析的策略，鉴定出磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路为黄连碱抗 ALI 的核心作用通路，而铁死亡抑制正是这一通路的关键下游效应，Nrf2 抑制剂 ML385 处理可完全逆转黄连碱的保护效应，证实了黄连碱对 Nrf2 的依赖性。类似地，白头翁皂苷 B4 被证实可直接靶向晚期糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycation end products，RAGE）以抑制 AGE/RAGE-Nrf2 轴[28]，管花苷 A 通过调控 NF-κB p50-Nrf2/GPX4 轴抑制铁死亡[30]，欧前胡素通过芳香烃受体/醛脱氢酶 3 家族成员 A1/Nrf2/HO-1/GPX4 轴发挥作用[39]，三叶青黄酮可双重抑制 NLRP3 炎症小体与铁死亡通路[40]，Farrerol 则靶向 RUNX1/SLC7A11 轴抑制铁死亡[41]。这些天然产物在结构上各具特色，但均通过不同节点汇聚于 Nrf2/GPX4 轴，为后续研究提供了丰富的机制参考。

综上，天然产物抑制铁死亡保护 ALI 的机制主要包括：（1）激活 Nrf2/GPX4 抗氧化轴[28-30]；（2）调控 SLC7A11 维持谷胱甘肽合成与胱氨酸摄取[39]；（3）降低 ACSL4 表达抑制脂质过氧化底物的生成[26]；（4）螯合游离 Fe^{2+}减少 Fenton 反应[5,41]。

5.2 通过抑制 PANoptosis 保护 ALI

相较于铁死亡，天然产物通过抑制 PANoptosis 保护 ALI 的研究起步较晚，但相关研究正逐步深入。Chen 等[13]在脂多糖诱导的 ALI 模型中证实，山柰

酚衍生物 KAE 可通过恢复线粒体膜电位、抑制胞质 DNA 释放、下调 cGAS-STING 通路，最终抑制 PANoptosome 的组装和激活，从而同步减轻凋亡、坏死性凋亡和焦亡。

此外，最新研究发现将神经损伤诱导蛋白 1（nerve injury-induced protein 1，NINJ1）鉴定为介导多种细胞死亡模型中质膜破裂的关键分子，而 PANoptosis 的上游干预目前大多集中于 ZBP1 或 GSDMD、GSDME、MLKL 等效应器蛋白，NINJ1 的出现为绕过上游免疫风险而直接靶向下游终末事件提供了全新的策略窗口[38]。

5.3 同时调控铁死亡与 PANoptosis 的研究

当前天然产物保护 ALI 的研究多聚焦于单一细胞死亡方式。然而，有研究提示，铁死亡释放的脂质过氧化物可能作为 DAMPs 激活 PANoptosome 组装，而 PANoptosis 的 GSDMD-N 端孔洞导致的铁离子内流可能进一步促进铁死亡[8,26]。同时靶向这 2 种新型细胞死亡方式可能产生协同增效作用，但目前尚缺乏此类研究的直接实验证据。该领域的未来突破可能依赖于单细胞多组学技术解析 2 种死亡方式在同一细胞或不同细胞亚群中的时空分布特征，及利用遗传编码的荧光探针实时动态监测铁死亡与 PANoptosis 在活体 ALI 模型中的交互过程。

6 DARTS 技术及其在天然产物靶点发现中的应用

6.1 基本原理

DARTS 是由 Lomenick 等[14]首次报道的一种无需对药物进行任何化学修饰即可筛选其直接结合靶蛋白的前沿技术。DARTS 的核心原理简洁而精妙：当一个小分子药物与其靶蛋白结合后，靶蛋白的构象变得更加稳定，使其对蛋白酶的降解抵抗力增强。通过比较加药组与溶剂对照组在蛋白酶消化后残留蛋白条带的差异，即可实现靶蛋白的定位。

DARTS 无需对药物进行任何化学衍生化或固定化处理，操作简单、效率较高，且不依赖于药物的任何生物学效应（除其与靶蛋白的结合外）[15]。Pai 等[16]详细阐述了 DARTS 的完整操作流程，具体流程为裂解细胞提取蛋白→药物孵育→蛋白酶（Pronase）梯度酶解→十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳→考马斯亮蓝染色→差异条带分析→切胶后液相色谱-串联质谱（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）鉴定靶蛋白[14,16]。

6.2 DARTS 技术的靶点发现应用

自 2009 年问世以来，DARTS 在天然产物靶点发现领域积累了大量成功案例。Lomenick 等[14]利用 DARTS 技术成功鉴定出真核翻译起始因子 4A（eukaryotic translation initiation factor 4A，eIF4A）为白藜芦醇的直接靶蛋白，该研究有力证实了 DARTS 技术鉴定天然产物靶点的可行性，并推动了该技术的广泛应用。

Dong 等[42]利用活性蛋白质谱分析和 DARTS 联合定量蛋白质组学，从细胞裂解液中鉴定出假黄酸 A 的 42 个潜在结合蛋白，并最终经由核磁共振和表面等离子体共振（surface plasmon resonance，SPR）确认 MTHFD1L 为其直接靶点。Tai 等[43]将蟾毒灵通过 DARTS 联合 LC-MS/MS 成功鉴定为可与表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）直接结合的新型 EGFR 降解剂。

Chen 等[44]利用基于质谱的 DARTS 与细胞热位移分析（cellular thermal shift assay，CETSA）联用，鉴定了人参皂苷在脑组织中的蛋白靶点——腺苷酸激酶 5。Mao 等[45]通过 DARTS 结合转录组学和代谢组学鉴定出异枸橼酸裂合酶 SrICL 为 Butylidenephthalide 的潜在靶蛋白。Liu 等[46]全面总结了天然产物靶点鉴定技术的最新进展，其中 DARTS 与 CETSA、SPR 等技术的联用策略被作为核心范式予以讨论。此外，D-DARTS 作为衍生方法，在离子通道等特定靶点研究中展现出独特优势，进一步拓宽了 DARTS 的技术边界[47]。

6.3 DARTS 与其他靶点验证技术的比较与联用

DARTS 并非孤立的靶点发现手段，它与 CETSA、SPR、免疫共沉淀（co-immunoprecipitation，Co-IP）构成了相互补充的天然产物靶点验证技术体系。CETSA 利用“药物结合增强靶蛋白热稳定性”原理，可在活细胞或裂解液层面与 DARTS 形成“裂解液筛选→活细胞验证”的理想衔接[44,46]。SPR 则以其无标记、实时监测的优势，提供药物与靶蛋白结合亲和力（K_d 值）的关键定量参数[28]。Co-IP 能够验证药物是否干扰靶蛋白与其他信号分子的相互作用[9]。

将这些技术合理组合后，便能够构筑从“发现靶点”到“验证功能”的完整证据链——前述 farrerol 研究正是在这一逻辑指导下，采用蛋白组学筛选→CETSA 结合验证→Co-IP 功能检测→分子对接→小干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）功能回复的多层次策略，确立了 RUNX1 作为其直接功能靶点[41]，同样，白头翁皂苷 B4 通过 SPR 获得与

RAGE 的定量 K_d 值 3.86 μmol/L[28]。正是 SPR 在天然产物靶点定量分析中的典型应用。这一完整的技术组合策略为今后天然产物靶点研究提供了可复制的标准范式。

6.4 DARTS 技术的局限性与应对策略

尽管 DARTS 技术在天然产物靶点发现中展现出独特优势，其应用仍存在若干局限性。（1）DARTS 实验通常在细胞裂解液体系中进行，无法完全模拟活细胞内的复杂环境（如分子拥挤效应、辅因子动态变化、局部 pH 等），可能导致某些在胞内真实发生的药物-靶点结合在体外被遗漏或出现假阳性信号。（2）Pronase 酶解条件需要针对每种药物-蛋白组合进行单独优化，筛选工作量大，且不同批次间的酶活性波动可能影响实验结果的可重复性。（3）考马斯亮蓝染色的检测灵敏度有限，低丰度靶蛋白或结合力较弱的靶点可能因条带过浅而漏检。针对上述局限，可采取以下应对策略：将 DARTS 与 DIA 定量蛋白质组学联用，以质谱的高灵敏度弥补考染的不足，同时提高通量；采用 CETSA 在活细胞层面对 DARTS 发现的候选靶点进行互补验证，确保靶点结合在胞内真实存在；建立标准化的 Pronase 质控流程，包括预实验确定最佳酶解条件、同一批次实验中设置阳性对照以监控酶活性。这些措施的综合应用可显著提升 DARTS 实验结果的可靠性和可复现性。

7 左旋龙脑靶向铁死亡与 PANoptosis 保护 ALI 的可行性分析与展望

7.1 理论依据

综合上述证据，可初步构建左旋龙脑调控铁死亡与 PANoptosis 的潜在作用网络，其核心逻辑支撑主要体现在以下几个方面。

第一层，左旋龙脑已被证实具备肺内抗炎活性，且其作用机制与 NF-κB 和 MAPKs 信号通路的抑制密切相关[1]。考虑到 NF-κB 通路在铁死亡（通过调控 GPX4、SLC7A11 等核心蛋白）和 PANoptosis（参与 PANoptosome 的组装调控）中均可作为上游调控节点[19]，左旋龙脑通过干预 NF-κB 信号通路来调节下游细胞死亡执行环节的可能性是相当合理的推断。

第二层，冰片/左旋龙脑被证实拥有明确的抗氧化能力，且在肿瘤研究中已发现其可通过 NCOA4 介导的铁蛋白自噬来调控铁死亡与铁离子转运[20]。这一发现直接将左旋龙脑与铁死亡调控这一前沿方向挂钩，为其在 ALI 治疗中通过抑制脂质过氧化依赖性铁死亡来发挥肺泡上皮屏障保护效应提供了分子层面的间接支持。然而，该发现是在肿瘤细胞模型中获得的，在 ALI 模型中的适用性尚需进一步验证。

第三层，铁死亡与 PANoptosis 在信号通路上存在多重交汇，尤其是在 NLRP3 炎症小体与 NF-κB 通路上的交叉调控[18-19]。这提示左旋龙脑具备同时干预这 2 种细胞死亡方式的多效性潜力。这一推论具有充分的分子机制基础：既然 2 条死亡通路共享部分关键信号枢纽，那么作用于这些枢纽的分子便具备实现对 2 种死亡方式双重调控的生物学可能。荣吉林太等[48]对中药活性成分调控 ALI 信号通路进行了比较全面的总结，从侧面印证了这种推演并非毫无根据。然而，这一假说尚需直接的实验证据来验证。在具体的实验实施层面，Mishima 等[49]发表的专家建议，为本课题提供了非常实用的操作指南。这份建议系统梳理了 GPX4、FSP1、SLC7A11、ACSL4 等核心调控因子的标准化检测方案，推荐了高可信度的小分子调节剂（Ferrostatin-1、Lip-1 作为铁死亡抑制剂，Erastin、RSL3 作为诱导剂），并对动物模型的选择标准给出了明确建议。这些来自领域内顶尖专家的实验规范，为后续在体内外实验中系统评价左旋龙脑对铁死亡的调控作用，提供了可靠的方法学依据。

7.2 DARTS 在左旋龙脑靶点研究中的应用前景

虽然冰片的抗炎药效已较为明确，但其直接分子靶点仍然是该领域一个关键的认知空白。DARTS 技术为解决这一问题提供了理想的方法学工具。基于 DARTS 技术，可从肺泡上皮（如小鼠肺上皮 MLE-12 细胞）裂解液中无偏倚地筛选左旋龙脑的直接结合靶蛋白，通过 LC-MS/MS 质谱鉴定，并结合网络药理学预测进行靶点的交叉验证。这一“发现驱动”的策略可能揭示出此前未被认知的新靶点。在靶点鉴定之后，后续的验证链条应当包括（1）siRNA 敲低功能回复实验，验证靶点是左旋龙脑发挥保护效应的功能必需蛋白；（2）SPR 或 MST 定量测定左旋龙脑与靶蛋白的结合亲和力；（3）Co-IP 验证左旋龙脑是否干扰靶蛋白与下游信号分子的相互作用；（4）免疫荧光共定位验证左旋龙脑处理后靶蛋白的亚细胞定位变化；（5）最终通过体内 ALI 模型验证靶点在整体动物水平的功能意义。这些实验构成了从“发现靶点”到“验证功能”的完整证据链。

7.3 展望

未来左旋龙脑保护 ALI 的机制研究可从以下几个方面拓展：（1）利用 DARTS＋LC-MS/MS 技术系统鉴定左旋龙脑在肺泡上皮细胞中的直接结合靶点；（2）系统验证左旋龙脑是否能同时抑制铁死亡和 PANoptosis 两种新型细胞死亡方式，并明确靶点与死亡方式调控之间的功能因果关系；（3）解析铁死亡与 PANoptosis 在 ALI 病理进程中是否及如何发生交互调控，这将有助于建立更完整的细胞死亡调控网络图景；（4）结合人源细胞（如人肺癌 A549 细胞）或肺类器官模型进行关键结论的交叉验证，增强研究结论的跨物种普适性和临床相关性；（5）利用单细胞多组学技术和遗传编码荧光探针，在单细胞分辨率和活体成像层面阐明药物作用的时空动态特征。这些方向的突破将为天然产物的靶点发现研究和 ALI 的精准治疗策略提供新的科学依据。

8 结语

ALI 作为一种高致死率的呼吸危重症，开发安全有效的治疗药物具有迫切的临床需求。左旋龙脑作为贵州道地苗药艾纳香的核心活性成分，兼具中药归肺经传统理论和现代抗炎药理学证据。铁死亡和 PANoptosis 是当前 ALI 领域 2 大前沿的细胞死亡机制，天然产物靶向这些通路保护 ALI 已成为研究热点。DARTS 技术以其无需化学修饰、无偏倚筛选和高效率的特点，为天然产物的靶点发现提供了有力的方法学工具。基于 DARTS 技术无偏倚地发现左旋龙脑在肺泡上皮细胞中的直接结合靶点，并系统评价其是否通过调控铁死亡和 PANoptosis 发挥肺保护作用，不仅有望填补左旋龙脑分子靶点领域的研究空白，丰富天然产物保护 ALI 的机制认知，也将为左旋龙脑的深度开发和 ALI 治疗新策略的建立提供重要的科学依据。需要指出的是，本文提出的左旋龙脑可能通过调控铁死亡与 PANoptosis 保护 ALI 的机制假说，尚需后续实验研究加以验证。本文的主要贡献在于为这一研究方向提供了系统的文献支撑和理论框架。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zhong W T, Cui Y W, Yu Q L, *et al*. Modulation of LPS-stimulated pulmonary inflammation by borneol in murine acute lung injury model [J]. *Inflammation*, 2014, 37(4): 1148-1157.

[2] 张泽鑫, 高源, 张琳, 等. 中药活性成分及复方防治急性肺损伤作用机制的研究进展 [J]. 药学实践与服务, 2025, 43(9): 421-426, 474.

[3] Wang J Y, Yan Z Q, Zhang X X, *et al*. Exploring the pathogenesis of acute lung injury and its treatment through traditional Chinese medicine: A state-of-the-art review [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1592458.

[4] Liu Y M, Wang X J, Chen Y L, *et al*. Pharmacological mechanisms of traditional Chinese medicine against acute lung injury: From active ingredients to herbal formulae [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 155562.

[5] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al*. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.

[6] Chen T, Ding L, Zhao M R, *et al*. Recent advances in the potential effects of natural products from traditional Chinese medicine against respiratory diseases targeting ferroptosis [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 49.

[7] 徐文慧, 李沧海, 姜廷良. 铁死亡通路与中药干预机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 4019-4026.

[8] 康玉梅, 杨涛, 丁玲, 等. 泛凋亡在肺部疾病中的作用及机制研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2025, 37(7): 688-692.

[9] Wang D, Gong Y, Chen Y H, *et al*. Lactate attenuates PANoptosis and enhances ZBP-1 lactylation in macrophages in acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1648303.

[10] Jin H, Holland S, Jha A, *et al*. DLL4^{+} neutrophils promote Notch1-mediated endothelial PANoptosis to exacerbate acute lung injury in sepsis [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(24): e194310.

[11] Zhang M Q, Shang L R, Zhou F Y, *et al*. Targeting PANoptosis: A promising therapeutic strategy for ALI/ARDS [J]. *Apoptosis*, 2025, 30(11/12): 2547-2587.

[12] Zhang N N, Zhang H W, Ping J L, *et al*. ACT001 alleviates sepsis-induced acute lung injury by downregulating PANoptosis via the JAK2/STAT3 pathway [J]. *Inflamm Res*, 2026, 75(1): 84.

[13] Chen Y H, Wu X L, Jiang Z, *et al*. KAE ameliorates LPS-mediated acute lung injury by inhibiting PANoptosis through the intracellular DNA-cGAS-STING axis [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1461931.

[14] Lomenick B, Hao R, Jonai N, *et al*. Target identification using drug affinity responsive target stability (DARTS) [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(51): 21984-21989.

[15] Ren Y S, Li H L, Piao X H, *et al*. Drug affinity responsive target stability (DARTS) accelerated small molecules target discovery: Principles and application [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 194: 114798.

[16] Pai M Y, Lomenick B, Hwang H, *et al*. Drug affinity responsive target stability (DARTS) for small-molecule target identification [M] // *Chemical Biology*. New York, NY: Springer New York, 2014: 287-298.

[17] Chi M Y, Yu X L. Potential biological targets of phytochemicals in regulating inflammatory responses in lung injury [J]. *Mol Cell Biomech*, 2025, 22(3): 1369.

[18] Liu Y M, Meng J Y, Liu J, *et al*. NLRP3 inflammasome in acute lung injury: Cumulative evidence for traditional Chinese medicine and natural products [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(4): 703-719.

[19] Yin J, Huang J X, Zhou P, *et al*. The role of TLR4/NF-kB signaling axis in pneumonia: From molecular mechanisms to regulation by phytochemicals [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(11): 14559-14588.

[20] Li J X, Yuan J M, Li Y, *et al*. *D*-Borneol enhances cisplatin sensitivity via autophagy dependent EMT signaling and NCOA4-mediated ferritinophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154411.

[21] Hu X X, Yan Y, Liu W J, *et al*. Advances and perspectives on pharmacological activities and mechanisms of the monoterpene borneol [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155848.

[22] Zhang Z P, Luo Z W, Bi A J, *et al*. Compound edaravone alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 811: 1-11.

[23] Api A M, Belsito D, Bhatia S, *et al*. RIFM fragrance ingredient safety assessment, *L*-borneol, CAS registry number 464-45-9 [J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 82: S74-S80.

[24] Jiang X J, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.

[25] Zhou L W, Xu H Y, Lei X, *et al*. Coptisine mitigates acute lung injury by alleviating ferroptosis through the PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 354: 120472.

[26] Wu T, Ji M R, Li T, *et al*. The molecular and metabolic landscape of ferroptosis in respiratory diseases: Pharmacological aspects [J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(1): 101050.

[27] 丁锦泵, 孔德琪, 黄慧敏, 等. $PM_{2.5}$ 暴露经 Nrf2/SLC7A11/GPX4 轴调控铁死亡加重博来霉素诱导的小鼠特发性肺纤维化 [J]. 中国药理学通报, 2025, 41(2): 333-339.

[28] Bu Y, Li Z X, Wang C, *et al*. Anemoside B4 targets RAGE to attenuate ferroptosis in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1590797.

[29] Chen Y H, Yu W J, Wu X L, *et al*. Platanoside prevents ferroptosis in acute lung injury through Keap1 degradation-mediated activation of the Nrf2/GPX4 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 168(Pt2): 115933.

[30] Guan T Y, Dela A, Jin Y C, *et al*. Tubuloside A attenuates sepsis-induced acute lung injury by modulating the NF-κB p50-Nrf2/GPX4 axis to suppress inflammation, oxidative stress and ferroptosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2026, 249: 117934.

[31] Gu Y F, Dong H, Wang Y J, *et al*. Nrf2/UBE3B protects against acute lung injury by inhibiting ferritinophagy through the ubiquitination of NCOA4 [J]. *Biol Direct*, 2025, 20(1): 85.

[32] Li J, Yang Y M, Cui Z J. Identification of shared important genes associated with ferroptosis across different etiologies of acute lung injury [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 13561.

[33] Chen S Y, Jiang J C, Li T F, *et al*. PANoptosis: Mechanism and role in pulmonary diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15343.

[34] Man S M, Kanneganti T D. Innate immune sensing of cell death in disease and therapeutics [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(9): 1420-1433.

[35] Karki R, Lee S, Mall R, *et al*. ZBP1-dependent inflammatory cell death, PANoptosis, and cytokine storm disrupt IFN therapeutic efficacy during coronavirus infection [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(74): eabo6294.

[36] Wang Y X, Yuan M, Qin J X, *et al*. TIPE2 alleviates sepsis-induced lung injury by inhibiting PANoptosis in murine alveolar macrophages [J]. *Inflammation*, 2025, 48(5): 3618-3628.

[37] Xu Z B, Wang K Y, Hu H Y, *et al*. Protective effects of *Exocarpium Citri Grandis* against sepsis-induced acute lung injury via PANoptosis inhibition [J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1661404.

[38] Xu Y T, Zheng Y, Liu Y, *et al*. Ninjurin-1 mediates cell lysis and detrimental inflammation of PANoptosis during influenza A virus infection [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 307.

[39] Song X, Yang W Y, You H, *et al*. ALDH3A1-dependent Nrf2/HO-1/GPX4 pathway supports AHR as a promising therapeutic target for ferroptosis and promotes imperator in-mediated lung protection [J]. *Cell Death Discov*, 2026, 12(1): 16.

[40] Zhan L H, Li L L, Jiang X C, *et al*. An integrated approach of experiment validation and single-cell RNA sequencing reveal dual-pathway inhibition of NLRP3/ferroptosis by

flavonoids of Sanyeqing fibrous root in acute lung injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 356: 120743.

[41] Yang Y Y, Deng S H, Liu T, *et al*. Farrerol inhibits ferroptosis and protects against LPS-induced acute lung injury by targeting the RUNX1/SLC7A11 axis [J]. *Front Immunol*, 2026, 16: 1720843.

[42] Dong H Q, Yang X N, Wang P Y, *et al*. Identification and verification of methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1-like protein as the binding target of natural product pseudolaric acid A [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2025, 15(1): 21.

[43] Tai Y D, Kong L L, Wang Y, *et al*. Identification and characterization of bufalin as a novel EGFR degrader [J]. *Cancer Lett*, 2025, 623: 217715.

[44] Chen F Y, Li C, Cao H Y, *et al*. Identification of adenylate kinase 5 as a protein target of ginsenosides in brain tissues using mass spectrometry-based drug affinity responsive target stability (DARTS) and cellular thermal shift assay (CETSA) techniques [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(8): 2741-2751.

[45] Mao X W, Chen L T, Wang M Z, *et al*. Identification of the isocitrate lyase SrICL as a potential target protein of butylidenephthalide in *Sclerotium rolfsii* via drug affinity responsive target stability and metabolomics [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(45): 28639-28647.

[46] Liu T T, Zeng K W. Recent advances in target identification technology of natural products [J]. *Pharmacol Ther*, 2025, 269: 108833.

[47] Lv Z R, Dai X D, Li H X, *et al*. D-DARTS: An alternative method for $NaV_{1.5}$ affinity molecules identification based on dual-drug affinity responsive target stability [J]. *Bioorg Med Chem*, 2026, 132: 118436.

[48] 荣吉林太, 苏和, 张瑞芬, 等. 中药有效成分调控脓毒症肺损伤相关信号通路的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2025, 38(8): 1145-1149.

[49] Mishima E, Nakamura T, Doll S, *et al*. Recommendations for robust and reproducible research on ferroptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(8): 615-630.

[责任编辑　赵慧亮]